

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 9 月 1 日 (01.09.2005)

PCT

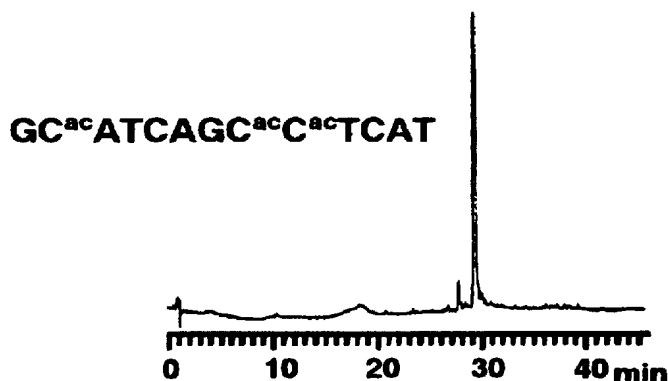
(10) 国際公開番号
WO 2005/080404 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07F 7/10, C07H 19/073, 19/173, 21/04 // C12N 15/11
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/002059
- (22) 国際出願日: 2005 年 2 月 10 日 (10.02.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-049303 2004 年 2 月 25 日 (25.02.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人科学技術振興機構 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY AGENCY) [JP/JP]; 〒3320012 埼玉県川口市本町四丁目 1 番 8 号 Saitama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 関根 光雄 (SEKINE, Mitsuo) [JP/JP]; 〒2250011 神奈川県横浜市青葉区あざみ野 1-2-6 Kanagawa (JP). 清尾 康志 (SEIO, Kohji) [JP/JP]; 〒2270054 神奈川県青葉区しらとり台 4-8-5 第 2 パークサイド内田 102 Kanagawa (JP). 大窪 章寛 (OHKUBO, Akihiro) [JP/JP]; 〒1940003 東京都町田市小川 1-1-0-5-202 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 阿部 正博 (ABE, Masahiro); 〒2740825 千葉県船橋市前原西二丁目 1 4 番 1 号ダイアパレス津田沼 1001 号 Chiba (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: SILYL LINKER FOR SOLID-PHASE SYNTHESIS OF NUCLEIC ACID

(54) 発明の名称: 核酸固相合成用シリルリンカー



nucleic acid oligomer with the use of the solid-phase support.

(57) Abstract: A silyl linker that can be efficiently introduced in a solid-phase support for use in the synthesis of nucleic acid oligomers such as DNA. There is provided a silyl linker for solid-phase synthesis of nucleic acid, comprised of a compound of the general formula: H-(R1)Si(R2)-(C₆H₄)-CONH-(A)-COOH (I) (wherein each of R1 and R2 is an alkyl or aryl, and (A) represents a spacer moiety), or a salt thereof. There is further provided a 3'-end nucleoside unit having the above compound linked via an oxygen atom to the 3-position of sugar of nucleoside or a derivative thereof. There is still further provided a solid-phase support having the 3'-end nucleoside unit introduced therein, and provided a method of synthesizing a

(57) 要約: 本発明の目的は、DNA等の核酸オリゴマー合成に使用する固相担体に効率よく導入できるシリルリンカーを開発することである。本発明は、以下の一般式 (I) で示される化合物又はその塩若しくはである核酸固相合成用シリルリンカー: H-(R1)Si(R2)-(C₆H₄)-CONH-(A)-COOH (I) (式中、R1及びR2は、アルキル基又はアリール基であり、(A)はスペーサー部位を示す)、該化合物がヌクレオシド又はその誘導体の糖の3位に酸素原子を介して結合して成る、3'末端ヌクレオシドユニット、該3'末端ヌクレオシドユニットが導入されている固相担体、及び、該固相担体を用いる、核酸オリゴマーの合成方法に係る。

WO 2005/080404 A1



2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

核酸固相合成用シリルリンカー

技術分野

[0001] 本発明は、DNA合成に用いる固相担体に効率よく導入できるシリルリンカーに関する。

背景技術

[0002] 核酸関連研究の多様化が進む中で、酸化損傷DNAオリゴマーや塩基性条件下で不安定な官能基をもつDNAオリゴマーなど通常のDNA合成で用いる塩基性条件(アンモニア処理)では分解してしまう機能性分子の迅速かつ高純度な合成が望まれている。

[0003] これまでに、中性条件で切り出しができるシリルリンカーとして、本発明者の一人である関根が開発した安息香酸型化合物である $iP_2Si-C_6H_4-C(O)-$ 型のものが知られていた(非特許文献1)。しかし、これは固相担体への導入にほぼ1日もの長い時間を要し、又、その導入効率も、特にアミノ基総量が少ないHCP固相($34 \mu mol/g$)への導入に場合には極めて低く($6-8 \mu mol/g$)、実用性の点で十分ではなかった。

[0004] 非特許文献1:Kobori, A.; Miyata, K.; Ushioda, M.; Seio, K.; Sekine, M., Chemistry Letters, 2002, 16-17

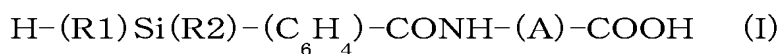
発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 従って、本発明は、固相担体に効率よく導入できるシリルリンカーを開発することを目的とする。発明者は鋭意研究の結果、従来のシリルリンカーにさらにスペーサーを導入することによってこの課題を解決し、本発明を完成した。

課題を解決するための手段

[0006] 即ち、本発明は、以下の一般式(I)で示される化合物又はその塩若しくはである核酸固相合成用シリルリンカー:



(式中、R1及びR2は、アルキル基又はアリール基であり、(A)はスペーサー部位を

示す)
に係る。

[0007] 更に、本発明は、上記化合物がヌクレオシド又はその誘導体(例えば、糖の5位水酸基が適当な保護基で保護されているもの等)の糖の3位に酸素原子を介して結合して成る、3'末端ヌクレオシドユニットに係る。特に、ヌクレオシドを構成する塩基がチミンである場合には、アミノ基がないので、固相への導入時に保護する必要がないので有利である。

[0008] 又、本発明はこの3'末端ヌクレオシドユニット又は核酸固相合成用シリルリンカーが導入されている、当業者に公知の任意の固相担体、特にHCP固相担体に係るものである。又、本発明の固相担体を用いる核酸オリゴマーの合成方法にも係る。この方法は、特に、アセチル化シトシンのような塩基性条件下では不安定な修飾塩基を含む核酸オリゴマーの合成に有利である。

発明の効果

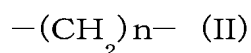
[0009] 本発明の新規シリルリンカーは中性条件で切り出しができ、更に、3'末端ヌクレオシドユニットの固相担体への導入量を、DNA合成において最適とされていた20-30 μ mol/g程度に飛躍的に向上することができた。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]シリルリンカーを用いて合成したd[GC^{ac}ATCAGC^{ac}C^{ac}TCAT]の逆相・陰イオン交換HPLCのチャートを示す。

発明を実施するための最良の形態

[0011] 本発明化合物におけるスペーサー部位(A)としては、所望の目的を達成することができる限り、当業者に公知の任意のものを使用することが出来る。例えば、一般式(II):



(式中、nは自然数、好ましくは2-18を示す)で示されるアルキレン基を挙げることが出来る。アルキレン基中に、少なくとも一つのほかの基、例えば、エーテル結合又はチオエーテル結合を有することも可能である。

[0012] シリル基上には当業者に公知の任意の置換基であるR1及びR2があってもよく、例

えば、炭素原子数1〜5を有するアルキル基、又は、任意の位置で、該アルキル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲノ基、又はアルコキシ基で置換されていても良い、ベンジル基、フェニル基、及びナフチル基のようなアリール基を挙げることが出来る。

[0013] 更に、本発明化合物のベンゼン環骨格が当業者に公知の任意の置換基を有するものであっても良い。かかる置換基の例としては、炭素原子数1〜4を有するアルキル基、ハロゲノ基、ニトロ基、シアノ基、及びメトキシ基から成る群から選択される。尚、-CONH-とSiはベンゼン環骨格にパラの位置で結合している。

[0014] 本発明化合物の塩若しくはエステルとしては当業者に公知の任意のものから選択することができ、例えば、トリエチルアンモニウム塩、トリブチルアンモニウム塩、及びエチルジイソプロピルアンモニウム塩等の塩、並びに、シアノエチルエステル、アリルエステル、及び4-ニトロフェニルエチルエステル等のエステルを挙げることが出来る。

[0015] 本発明の化合物は、本明細書、特に以下の実施例の記載等を参照することによって、当業者であれば容易に合成することが出来る。また、本明細書に記載されていない諸条件は当業者が適宜選択することができる。

実施例

[0016] 以下、実施例に則して本発明を更に詳しく説明する。尚、本発明の技術的範囲は以下の実施例によって何ら制限されるものではない。

[0017] 実施例1: シリルリンカーの合成

4-ジイソプロピルシラニルベンゾイルクロライド(2)

4-ジイソプロピルシラニル安息香酸 1 (6.7 g, 28.4 mmol)と塩化チオニル (3.2 mL, 42.6 mmol) を混合し、2時間加熱還流を行った。その後、目的物を減圧蒸留 (1mmHg, 102-104°C) により単離精製した(5.6 g, 77 %)。このNMRデータは以下のとおりである。

[0018] ^1H NMR (CDCl_3): 0.95-1.06 (m, 12H), 1.21-1.29 (m, 2H), 3.99 (t, 1H, $J = 3.1$ Hz), 7.64 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 8.03 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3): 10.7, 18.5, 18.7, 130.0, 133.6, 135.9, 144.5, 168.3.

[0019] 4-[4-(ジイソプロピルシラニル) ベンゾイルアミノ] ブタン酸(3)

4-アミノブタン酸 (910 mg, 8.94 mmol)を溶解させた1N水酸化ナトリウム水溶液 (9 mL)に、ジイソプロピルシラニルベンゾイルクロライド 2 (1.7 g, 6.7 mmol)を加え、8時間攪拌をおこなった。続いて、この水溶液に12N塩酸をpHが2になるまで加え、400 mLのCH₂Cl₂を用いて抽出、有機層を回収した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、溶媒を減圧留去させた。目的物の単離精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて行った。クロロホルムに0-3%メタノールのグラジエントをかけて溶出し、溶媒を留去し目的の白色固体を得た(1.4 g, 65 %)。このNMRデータは以下のとおりである。

- [0020] ¹H NMR (CDCl₃): 0.93–1.06 (m, 12H), 1.16–1.25 (m, 2H), 1.94 (t, 2H, J = 4.1 Hz), 2.45 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.50 (dd, 2H, J = 6.5 Hz, J = 9.7 Hz), 3.93 (t, 1H, J = 3.1 Hz), 6.77 (brs, 1H), 7.54 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 8.1 Hz).
¹³C NMR (CDCl₃): 10.5, 17.9, 18.3, 18.4, 24.3, 31.6, 39.5, 57.9, 77.2, 125.8, 134.3, 135.3, 138.6, 168.3, 176.6.

[0021] 4-[4-(ジイソプロピルシラニル) ベンゾイルアミノ] ブタン酸 2-シアノエチルエステル (4)

4-[4-(ジイソプロピルシラニル) ベンゾイルアミノ] ブタン酸 3 (1.3 g, 4.1 mmol)と2-シアノエタノール (548 μL, 8.1 mmol)、トリエチルアミン (828 μL, 6.1 mmol)を溶解させたピリジン溶液 (20 mL) に縮合剤N,N-ビス (2-オキシ-3-オキサゾリジニル)-ホスフィン酸クロリド BOP-Cl (1.5 g, 6.1 mmol) を加えた。室温で3時間攪拌後、水 (5 mL) を加えた。5分後、クロロホルム(200 mL)で希釈後、5wt%-炭酸水素ナトリウム水溶液 150mlで3回抽出操作を行った。さらに、有機層を回収し無水硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、溶媒を減圧留去させた。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルムに0-3%メタノールのグラジエントをかけて溶出し、溶媒を留去し目的物を得た(1.2 g, 79%)。このNMRデータは以下のとおりである。

- [0022] ¹H NMR (CDCl₃): 0.89–1.00 (m, 12H), 1.15–1.21 (m, 2H), 1.89 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.40 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.62 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.42 (dd, 2H, J = 6.6 Hz, J = 12.8 Hz), 3.89 (t, 1H, J = 3.0 Hz), 4.18 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 6.99 (brs, 1H), 7.49 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 7.8 Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3): 10.4, 17.8, 18.3, 18.4, 24.4, 31.2, 39.1, 58.5, 77.2, 116.7, 125.7, 134.7, 135.3, 138.4, 167.4, 172.4.

[0023] 5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル)-チミジン-3'-O-(ジイソプロピルシリル)-4-ベンゾイルアミノブタン酸トリエチルアンモニウム(6)

4-[4-(ジイソプロピルシリニル) ベンゾイルアミノ] ブタン酸 2-シアノエチルエステル4 (1.1 g, 2.9 mmol)を無水 CH_2Cl_2 15mLに溶解し、1,3-ジクロロ-4,4-ジメチルヒダントイン (1.2 g, 5.9 mmol)を加えた。室温30分の攪拌の後、この反応溶液を5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル)チミジン (3.2 g, 5.9 mmol)とイミダゾール (2.0 g, 29.4 mmol)を溶解させた無水 CH_2Cl_2 10mLに加えた。室温で30分攪拌後、水 (5 mL) を加えた。5分後、クロロホルム(100 mL)で希釈後、5wt%-炭酸水素ナトリウム水溶液100mlで3回抽出操作を行った。さらに、有機層を回収し無水硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、溶媒を減圧留去させた。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1%ピリジン)により精製し、ヘキサンに30-100%クロロホルムのグラジエントをかけて溶出し、溶媒を留去した。その後、アセトニトリル30 mLに溶解し、DBU (1.7 mL, 11.2 mmol)を加えて、室温で30分間攪拌した。その後、0.5 Mの炭酸トリエチルアンモニウムバッファー 100 mLを加え、クロロホルム100 mLで抽出を行った。さらに、有機層を回収し無水硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、溶媒を減圧留去させた。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルムに1%のトリエチルアミンを混合し、0-3%メタノールのグラジエントをかけて溶出し、溶媒を留去し目的物を得た(1.5 g, 54%)。このNMRデータは以下のとおりである。

[0024] ^1H NMR (CDCl_3): 0.92-1.08 (m, 12H), 1.18-1.30 (m, 11H), 1.49 (s, 3H), 1.93 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.35-2.47 (m, 4H), 3.42 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 3.45-3.75 (m, 8H), 3.78 (s, 6H), 4.14 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 6.44 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz), 6.80 (d, 4H, $J = 7.6$ Hz), 7.18-7.80 (m, 14H).

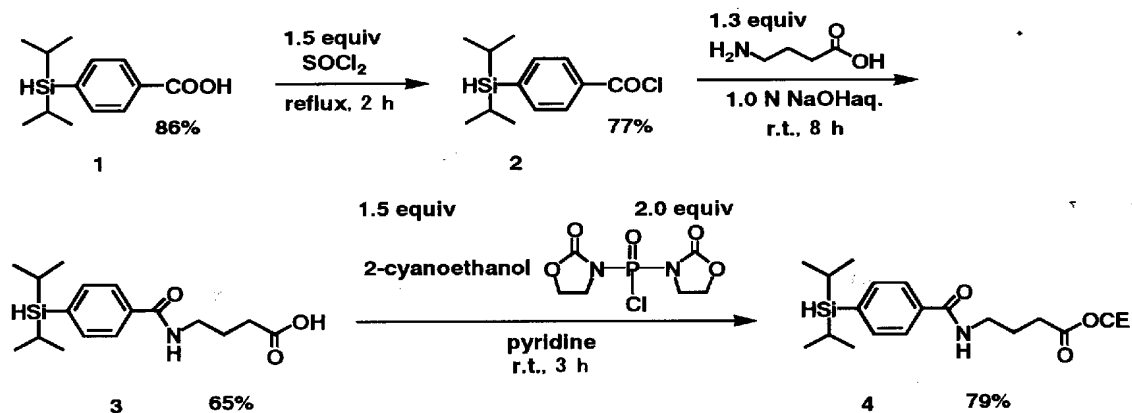
[0025] 実施例2: 固相担体(7)の調製

十分乾燥させたハイリークロスリンクポリスチレン(HCP)固相担体 (500mg 52 μmol)、5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル), 3'-O-(ジイソプロピルシリル)-4-ベンゾイルアミノブタン酸トリエチルアンモニウム)チミジン3-9 (260 μmol) そしてDCC (268 1.3mmol) を

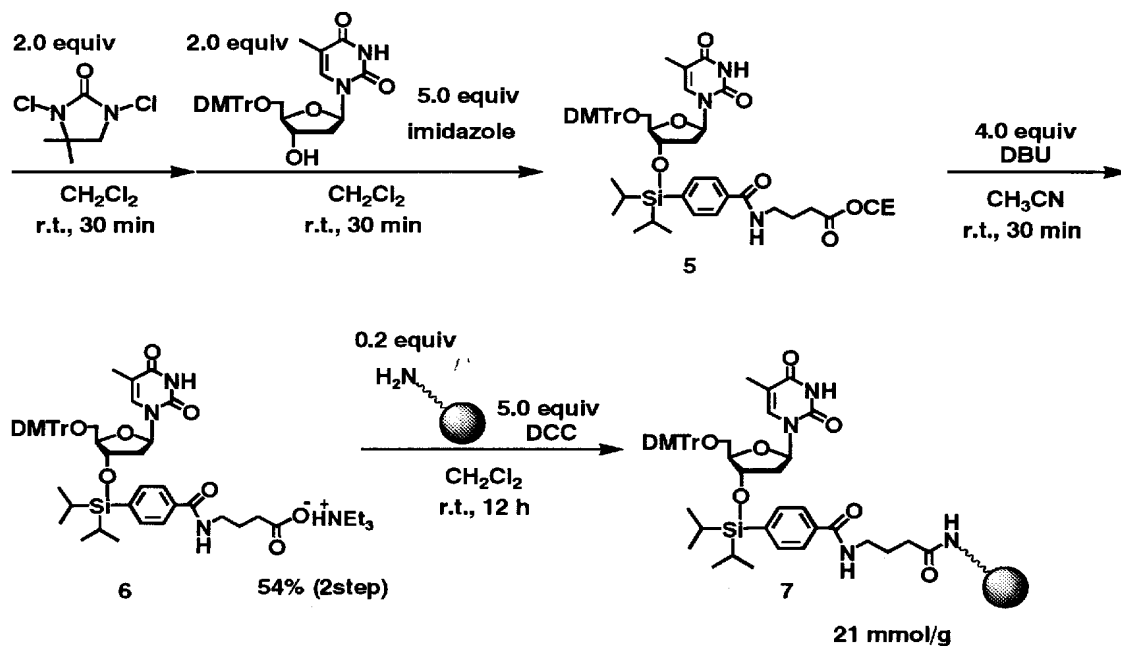
ジクロロメタン (5 mL) に溶かし、室温12時間攪拌した。反応後、固相担体をろ過し、アセトニトリルでの洗浄・乾燥を行った後、無水酢酸 (0.5ml) と DMAP (5 mg) をピリジン (4.5 mL) に溶かした溶液に加えた。3時間攪拌を行った後、固相担体を再度ろ過し、アセトニトリルで洗浄した。固相担体への導入量は、トリチル基の比色定量より求めた (21 μ mol/g)。

以上の各合成ステップを以下の化1及び化2にまとめて示した。

[0026] [化1]



[0027] [化2]

[0028] 実施例3:シリルリンカーを用いたDNA合成

一部のシトシン塩基部位のアミノ基がアセチル化されたDNA13量体 $\text{d}[\text{GC}^{\text{ac}}\text{ATCAGC}^{\text{ac}}\text{C}^{\text{ac}}\text{TCAT}]$ の合成をおこなった。尚、このアセチル基はアンモニア程度の弱い塩基性条件で不安である。しかし、このアセチル化されたシトシン塩基はグアニン塩基とワトソン-クリック型の塩基対を形成でき、これを含むDNAオリゴマーは天然型のシトシン塩基より二重鎖形成能が高いという特殊な性質をもっている。

[0029] DNAオリゴマーの自動合成機による合成は、HCP固相担体7 ($1\ \mu\text{mol}$, $21\ \mu\text{mol/g}$)をApplied Biosystem Inc.(ABI) のDNA/RNA Synthesizer 392に用いておこなった。合成各鎖伸長サイクルは、以下の表に示すとおりである。

[0030] [表1]

Step	operation	Reagent(s)	time, (min)
1	washing	CH ₃ CN	0.2
2	deprotection	3% Cl ₃ CCOOH / CH ₂ Cl ₂	1.5
3	washing	CH ₃ CN	0.4
4	coupling	0.1M amidite + 0.2M HO ^t Bt in CH ₃ CN-NMP (15:1, v/v)	1.0
5	washing	CH ₃ CN	0.2
6	coupling	0.1M amidite + 0.2M HO ^t Bt in CH ₃ CN-NMP (15:1, v/v)	1.0
7	washing	CH ₃ CN	0.2
8	oxidation	0.1M I ₂ in Py-H ₂ O-THF (20:2:78, v/v/v)	0.5
9	washing	CH ₃ CN	0.4

[0031] 続いて、DMTr基を1分間の3% trichloroacetic acid in CH₂Cl₂ (2 mL)で除去し、CH₂Cl₂ (1 mL x 3), CH₃CN (1 mL x 3)で固相担体を洗浄した。その後、10% DBU in CH₃CN (500 μL) でシアノエチル基を除去した。CH₃CN (1 mL x 3)で固相担体を洗浄した後に、TBAF (131 mg, 0.5 mmol) と酢酸 (24 μL, 0.5mmol) を無水THF 500 μLに溶かした反応溶液で固相担体を1時間処理し、DNAオリゴマーの切り出しを行った。得られた混合溶液をSep-Pak C18カートリッジを用いて、脱塩後、さらに水で希釈し、逆相・陰イオン交換HPLCを用いて解析をした。得られた化合物の質量分析に結果は以下のとおりである:d[GC^{ac}ATCAGC^{ac}C^{ac}TCAT], Mass (M-H) calcd 4017.72, found 4018.00。

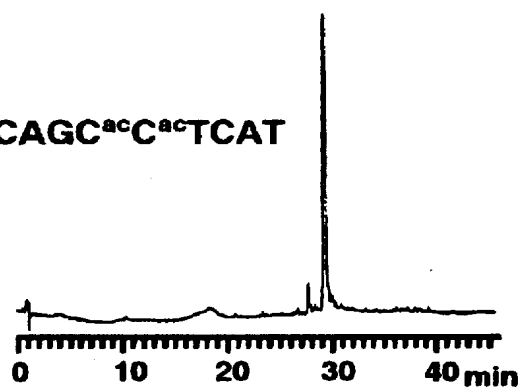
産業上の利用可能性

[0032] 本発明のシリルリンカー又は3'末端ヌクレオシドユニットを用いることによって、塩基性で不安定な様々な機能をもつ官能基をもつDNA誘導体の合成できるようになる。

請求の範囲

- [1] 以下の一般式(I)で示される化合物又はその塩若しくはエステルである核酸固相合成用シリルリンカー:
- $$\text{H}-(\text{R1})\text{Si}(\text{R2})-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{CONH}-(\text{A})-\text{COOH} \quad (\text{I})$$
- (式中、R1及びR2は、アルキル基又はアリール基であり、(A)はスペーサー部位を示す)。
- [2] スペーサー部位(A)が、 $-(\text{CH}_2)_n-$ (nは自然数を示す)で示されるアルキレン基である、請求項1記載の化合物。
- [3] nが2〜18である、請求項2記載の化合物。
- [4] アルキレン基中に、少なくとも一つのエーテル結合又はチオエーテル結合を有する、請求項2又は3に記載の化合物。
- [5] R1及びR2が炭素原子数1〜5を有するアルキル基である、請求項1〜4のいずれか一項に記載の化合物。
- [6] R1及びR2のアリール基が、アルキル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲノ基、又はメキシ基で置換されている、請求項1〜4のいずれか一項に記載の化合物。
- [7] ベンゼン環骨格が置換基を有する、請求項1〜6のいずれか一項に記載の化合物。
- [8] ベンゼン環骨格の置換基が炭素原子数1〜4を有するアルキル基、ハロゲノ基、ニトロ基、シアノ基、及びメキシ基から成る群から選択される、請求項7記載の化合物。
- [9] 請求項1〜8のいずれか一項に記載の化合物がヌクレオシド又はその誘導体の糖の3位に酸素原子を介して結合して成る、3'末端ヌクレオシドユニット。
- [10] ヌクレオシドを構成する塩基がチミンである、請求項9記載の3'末端ヌクレオシドユニット。
- [11] 5'-O-(4,4'-ジメキシトリチル)-チミジン-3'-O-ジイソプロピルシリル-4-ベンゾイルアミノブタン酸トリエチルアンモニウムである請求項10記載の化合物。
- [12] 請求項9記載の3'末端ヌクレオシドユニットが導入されている固相担体。
- [13] 3'末端ヌクレオシドユニットが20〜30 $\mu\text{mol/g}$ の割合で導入されている、請求項12記載の固相担体。
- [14] HCP固相担体である、請求項12又は13記載の固相担体。

- [15] 請求項12、13又は14に記載の固相担体を用いる、核酸オリゴマーの合成方法。
- [16] 核酸オリゴマーが修飾塩基を含むものである、請求項15記載の合成方法。

[1]GC^{ac}ATCAGC^{ac}C^{ac}TCAT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002059

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07F7/10, C07H19/073, 19/173, 21/04//C12N15/11

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07F7/10, C07H19/073, 19/173, 21/04, C12N15/11

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KOBORI, Akio et al., A new silyl ether-type linker useful for the automated synthesis of oligonucleotides having base-labile protective groups, Chemistry Letters, 2002, No.1, pages 16 to 17	1-16
A	GRENIER-LOUSTALOT, Marie Florence et al., Mechanisms and kinetics of polymerization of thermoplastic polyimides. II. Study of bridged dianhydride/aromatic amine systems, Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry, 1993, Vol.31, No.12, pages 3049 to 3063	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March, 2005 (24.03.05)

Date of mailing of the international search report

12 April, 2005 (12.04.05)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07F7/10, C07H19/073, 19/173, 21/04 // C12N15/11

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07F7/10, C07H19/073, 19/173, 21/04, C12N15/11

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	KOBORI, Akio et al., A new silyl ether-type linker useful for the automated synthesis of oligonucleotides having base-labile protective groups, Chemistry Letters, 2002, No.1, p.16-17	1-16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.03.2005

国際調査報告の発送日

12.4.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂裕司

4 H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	<p>GRENIER-LOUSTALOT, Marie Florence et al., Mechanisms and kinetics of polymerization of thermoplastic polyimides. II. Study of bridged dianhydride/aromatic amine systems, Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry, 1993, Vol.31 No.12, p.3049-3063</p>	1-16